

JP2000336071

Title:
6-FLUOROBICYCLO[3.1.0] HEXANE DERIVATIVE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a 6-fluorobicyclo [3.1.0] hexane derivative capable of acting on a group 2 metabotropic glutamic acid receptor by oral administration useful for therapy and prevention of psychiatric impairment such as schizophrenia, etc., drug dependence, neurological disease such as cognitive impairment, etc. **SOLUTION:** This compound is expressed by formula I (R1 and R2 are each H, a 1-10C alkyl or the like; Y1 and Y2 are each H, a 1-10C alkylthio or the like), for example, (-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-amino-6-fluorobicyclo[3.1.0] hexane-2, 6-dicarboxylic acid. The compound of formula I is obtained by using a γ -butyrolactol and a compound of the formula, (R4O)2P(O)CHFCO2R3 (R4 and R3 each R2 or R1 excluding H) as the starting material, reacting a compound of formula II which is obtained through an intermediate compound with diazomethane, carrying out a reaction in an inert solvent under the presence of a metal catalyst to obtain a compound of formula III which is obtained through an intermediate, changing the compound into a hydantoin derivative and then hydrolyzing under a basic condition.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-336071

(43)Date of publication of application : 05.12.2000

(51)Int.Cl.

C07C229/50
A61K 31/195
A61K 31/385
A61P 25/00
C07D339/06

(21)Application number : 11-211398

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.07.1999

(72)Inventor : NAKAZATO ATSUGO
KUMAGAI TOSHIHITO
SAKAGAMI KAZUNARI
TOMIZAWA KAZUYUKI

(30)Priority

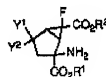
Priority number : 10246343
11082607Priority date : 31.08.1998
25.03.1999Priority country : JP
JP

(54) 6-FLUOROBICYCLO[3.1.0] HEXANE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a 6-fluorobicyclo [3.1.0] hexane derivative capable of acting on a group 2 metabotropic glutamic acid receptor by oral administration useful for therapy and prevention of psychiatric impairment such as schizophrenia, etc., drug dependence, neurological disease such as cognitive impairment, etc.

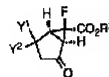
SOLUTION: This compound is expressed by formula I (R1 and R2 are each H, a 1-10C alkyl or the like; Y1 and Y2 are each H, a 1-10C alkylthio or the like), for example, (-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-amino-6-fluorobicyclo [3.1.0] hexane-2, 6-dicarboxylic acid. The compound of formula I is obtained by using a γ -butyrolactol and a compound of the formula, (R4O) 2P(O)CHFCO2R3 (R4 and R3 each R2 or R1 excluding H) as the starting material, reacting a compound of formula II which is obtained through an intermediate compound with diazomethane, carrying out a reaction in an inert solvent under the presence of a metal catalyst to obtain a compound of formula III which is obtained through an intermediate, changing the compound into a hydantoin derivative and then hydrolyzing under a basic condition.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-336071

(P2000-336071A)

(43) 公開日 平成12年12月5日 (2000.12.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 7 C 229/50		C 0 7 C 229/50	4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/195	6 0 3	A 6 1 K 31/195	4 C 0 8 6
31/385		31/385	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	4 H 0 0 6
C 0 7 D 339/06		C 0 7 D 339/06	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 19 頁)			

(21) 出願番号	特願平11-211398	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高円3丁目24番1号
(22) 出願日	平成11年7月26日 (1999.7.26)	(72) 発明者	中里 篤郎 東京都豊島区高円3-24-1 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-246343	(72) 発明者	熊谷 利仁 東京都豊島区高円3-24-1 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平成10年8月31日 (1998.8.31)	(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造 (外3名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平11-82607		
(32) 優先日	平成11年3月25日 (1999.3.25)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6-フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 医薬として有用な新規化合物を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



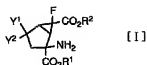
〔式中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₆アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及

びY²は一緒になって酸素原子若しくは-X(CH₂)_nX一基 (Xは酸素原子又は硫黄原子；nは2又は3) を示す。〕で表されるフルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水合物、

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式【I】

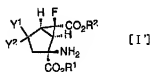
【化1】



【式【I】中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルコキシC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルコキシC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及びY²は一緒になって酸素原子、-X(CH₂)_n-X-基(Xは酸素原子又は硫黄原子；nは2又は3)を示す】で表される6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項2】 式【I'】

【化2】

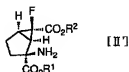


【式【I'】中、R¹及びR²、並びに、Y¹及びY²は前記式【I】の場合と同様である】で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 (+)又は(-)-(1R*, 2S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-置換ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項2記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項4】 式【II'】

【化3】



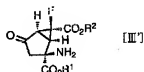
【式【II'】中、R¹及びR²は前記式【I】の場合と同様である】で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項5】 (-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6

R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項4記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項6】 式【III'】

【化4】

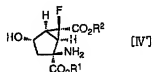


【式【III'】中、R¹及びR²は前記式【I】の場合と同様である】で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項7】 (+)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項6記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項8】 式【IV'】

【化5】



【式【IV'】中、R¹及びR²は前記式【I】の場合と同様である】で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項9】 (+)又は(-)-(1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項8記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項10】 1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせられた請求項1~9のいずれかに記載の化合物を含有してなる医薬的製剤。

【請求項11】 請求項1~9のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項12】 グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬である請求項11記載の医薬。

【請求項13】 精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤である請求項11又は12記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体に関し、更に詳しくは、例えば精神分裂病、不安及びその関

速疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、更に薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用な新規2-アミノ-6-フルオロピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は、受容体がイオンチャネル型構造を持つ「イオントロピック型」、及び、受容体がGタンパク質と共役している「メタボトロピック型」の2つに大きく分類されている。更に、イオントロピック受容体は薬理的にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート(AMPA)及びカイネ-2の3種類に分類され(Science, 258, 597-603, 1992)、メタボトロピック受容体はタイプ1~タイプ8の8種類に分類されている(J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995)。

【0003】また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的には3つのグループに分類される。この中で、グループ2(mGluR2/mGluR3)は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデニシンリン酸(cAMP)のホルムコリン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993))ことから、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は、急性及び慢性的精神医学的疾患及び神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。そして、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する物質としては、特開平8-188561号公報に(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸が、また、EP878,463号公報に(1S*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-オキソピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸及び(1S*,2R*,4S*,5S*,6S*)-2-アミノ-4-フルオロピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸が開示されている。

【0004】ところで、フッ素原子は強い電子吸引性が高い脂溶性を付与する傾向を有しており、フッ素原子の導入された化合物は物性を大きく変える。このため、フッ素原子の導入は化合物の吸収性、代謝的安定性及び薬理作用に大きく影響を及ぼす可能性がある。しかし、フッ素原子の導入は決して容易なことではない。実際に、特開平8-188561号公報において、(+)-(1S,

2S,5R,6S)-2-アミノピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸へのフッ素原子の導入は全く検討されていない。更に、EP878,463号公報に開示される(1S*,2R*,4S*,5S*,6S*)-2-アミノ-4-フルオロピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸は、(1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-ヒドロキシピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸の水酸基を通常用いるフッ素化試薬を用いて単にフッ素原子で置換したにすぎない。

【0005】

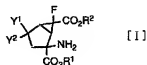
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記した背景技術の現状に鑑み、例えば、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、特に経口投与でグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用することのできる薬物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸(1S*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-オキソピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸及び(1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-アミノ-4-ヒドロキシピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸の6位にフッ素原子を導入した2-アミノ-6-フルオロピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に経口投与で影響を及ぼすことのできる新規2-アミノ-6-フルオロピロピクリン[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、式[I]

【化6】



[I]

【式中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ



[II]

【0015】
【化9】



[III]

【0016】
【化10】



[IV]

【0017】なお、式【II】、【III】及び【IV】に示す化合物は、それぞれ、式【II'】、【III'】及び【IV'】で示される下記の相対立体配置を有することが更に好ましい。

【化11】



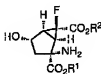
[II']

【0018】
【化12】



[III']

【0019】
【化13】



[IV']

【0020】式【II'】、【III'】及び【IV'】において特に好ましい化合物としては、それぞれ、光学活性体である、(−)−(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)−2−アミノ−6−フルオロシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸、(+)+(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)−2−アミノ−6−フルオロ−4−オキシシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸、及び、(+)+(−)+(1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*)−2−アミノ−6−フルオロ−4−ヒドロキシシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸が挙げられる。

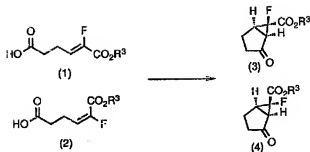
【0021】式【I】、【II】、【III】及び【IV】(式【I'】、【II'】、【III'】及び【IV'】の場合を含む)においてR¹とR²の片方又は両方が水素原子以外を示す場合、すなわちエステル体はグルーブ2メタボトロビックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル体は生体内で加水分解され、グルーブ2メタボトロビックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボン酸に変化する。このように、本発明化合物に含まれるエステル体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

【0022】

【発明の実施の形態】式【I】の化合物は、以下に示す反応に従って製造することができる。以下の反応式中、R¹、R²、Y¹、Y²は前記と同様であり、R³及びR⁴はそれぞれ水素原子を除くR²とR¹を示す。X¹は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。Y³及びY⁴は一緒になって−X(CH₂)_n−X−基(Xは酸素原子又は硫黄原子；nは2又は3を示す)を示すか、或いは、同一又は異なってC₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す。Arはフェニル基、4−クロロフェニル基、4−メトキシフェニル基等のアリール基を示す。Z¹は一般的な水酸基の保護基を示し、Z²は一般的な水酸基の保護基又は水素原子を示し、Z³は一般的なアミノ基の保護基を示す。水酸基及びアミノ基の一般的保護基については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に詳細に記載されており、この文献の開示は本明細書に組み込まれる。

【0023】

【化14】



まず、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物のカルボン酸部位を活性体とし、ジアゾメタンと反応させた後、金属触媒の存在下、不活性溶媒中に反応させることによってラセミのケトン体(3)、ラセミのケトン体(4)又は両者のジアステレオマー混合物を得ることができる。

【0024】ここで、カルボン酸部位の活性体とは、酸ハライド又は混合酸無水物を示す。酸ハライドは、例えばチオニクロライド、オギザリルクロライド、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン等の、カルボン酸の水酸基の一般的なハロゲン化試薬をフルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。混合酸無水物は、例えばクロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチル等のハロ炭酸エステル、又は例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機酸無水物を、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類又は例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類の存在下又は非存在下、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。

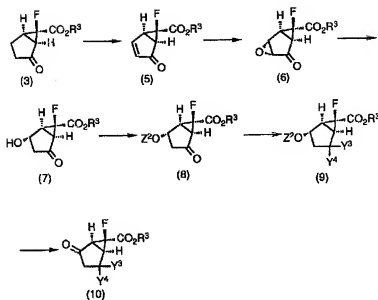
【0025】また、金属触媒としては、例えばヨウ化銅(I)、硫酸銅(I)、酢酸銅(I)、ビス(アセチルアセトナート)銅(I)、ビス(N-メチルピリリルジイミダート)銅(I)などの銅試薬、例えば酢酸ロジウム(I)、トリフルオロ酢酸ロジウム(I)などのロ

ジウム試薬、例えば酢酸パラジウム(I)、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(I)などのパラジウム試薬等を使用することができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、例えばトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

【0026】ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。更に、ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)のエステル部位を通常の加水分解条件にてカルボン酸に導いた後、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として分割することも可能である。

【0027】

【化15】



上記反応式に示されるように、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体として存在するケトン体(3)は、例えば塩基の存在下シリル化剤と反応させてシリルエノールエーテル体とした後、例えば酢酸パラジウム(11)と反応させることによって、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるエノン体(5)に導くことができる。エノン体(5)は、例えばモーブアルヒドロペルオキシド、m-クロロ過安息香酸等の過酸化物と反応させてエポキシ体(6)とした後、例えばチオール類の存在下ジフェニルジセレニド(J. Org. Chem. 59, 5179-5183(1994))にて還元し、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるケトールアルコール体(7)に導くことができる。

【0028】ここで、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、例えばリチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミド塩基類、例えば水素化ナトリウム等の無機塩基類等を使用することができる。シリル化剤としては、例えば塩化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル、塩化トープチルジメチルシリル等のシリル化合物を使用することができる。反応溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アトニトリル等の不活性溶媒が挙げられる。

【0029】光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体であるケトールアルコール体(7)は、そのまま、あるいは必要に応じてケトールアルコール体(7)の水酸基を一般的な水酸基の保護基で保護して光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体のケトン体(ケトールアルコール体(7)及びその水酸基保護タイプを併せて式(8)で示す)とした後に、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、例えばアルコール又はチオールと反応させて化合物(9)とすることができる。

その後、Z²が一般的な水酸基の保護基の場合は脱保護することによって、Z²が水素原子である光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体のケタール又はチオケタール体(9)に導くことができる。Z²が水素原子であるケタール又はチオケタール体(9)は、水酸基の酸化により光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体である化合物(10)に導かれる。

【0030】ここで水酸基の保護及び脱保護、並びにカルボニル基のケタール化及びチオケタール化については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORE A. W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。また、酸化とは、例えばJones酸化やCollins酸化などに代表されるクロム系酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等のマンガ系酸化剤、例えばオキザリルクロライド、無水酢酸、五酸化二リン、スルファートリオキシド、ピリジン、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等を活性化剤として用いるジメチルスルホキシド系酸化剤、例えば硝酸二アンモニウムセリウム、硫酸セリウム等のセリウム系酸化剤、例えば過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、酸化ルテニウム等のルテニウム系酸化剤、Dess-Martin試薬等(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照)による酸化、或いは、例えばパラジウム、白金等を触媒として用いる酸素酸化を挙げることができ、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、例えばトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばアセトン、エチルメチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、ピリジン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中で行

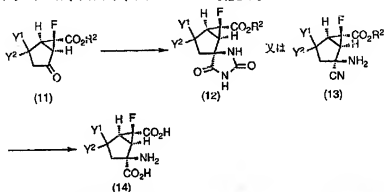
うことができる。

【0031】ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)のエステル部位を一般的な塩基性条件下又は酸性条件下のエステル加水分解条件により加水分解してカルボン酸とした後、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、プルシン、シンコニ

ジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩にすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。

【0032】

【化16】



化合物(3)、(7)及び(10)を含むケトン体(11)は本発明化合物の合成のための中間体として有用である。すなわち、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体のケトン体(11)は、ストレッカーアミノ酸合成(Strecker AminoAcid Synthesis) (Ann., 75, 27(1850); 91, 349(1850))、ブッヘラーベルグス反応(Bucherer-Bergs Reaction) (J. Prakt. Chem., 140, 69(1934))又はこれらの変法によって、ヒダントイン誘導体(12)又はアミノシアニド誘導体(13)とすることができる。

【0033】ヒダントイン誘導体(12)及びアミノシアニド誘導体(13)は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等を用いた塩基性条件下での加水分解によって、本発明化合物である、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体としての4-置換-2-アミノ-6-フルオロピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸(14)に導くことができる。

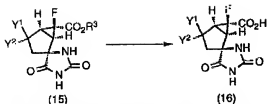
【0034】すなわち、例えば、ヒダントイン誘導体(12)又はアミノシアニド誘導体(13)のY1とY2が-C(CH3)3-S-基を示すか、同一又は異なってC1-10アルキルチオ基、C3-8シクロアルキルチオ基又はC3-8シクロアルキルC1-5アルキルチオ基を示す場合は、化合物(12)又は(13)に対して水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等を用いた塩基性条件下での加水分解を施すことによって、本発明化合物(14)の一つである、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4, 4-ジアルキルチオピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸に導くことができる。一方、ヒダントイン誘導体(12)及びアミノシアニ

ド誘導体(13)は、例えば硫酸等を用いた酸性条件下での加水分解によって、本発明化合物(14)の一つである、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体としての2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸に導くことができる。なお、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸は、例えば、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4, 4-ジアルキルチオピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸からのジアルキルチオ基の除去(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETERG. M. WUTS著

参照)によっても得ることができる。また、光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸は、例えば光学活性性、エンタチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシピロリド(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸の水酸基の酸化(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDILICKY著 参照)によっても得ることができる。この際、化合物(14)のカルボキシル基及びアミノ基は必要に応じて保護(Protecting Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene著, John Wiley & Sons Inc.) 参照)することが好ましい。

【0035】

【化17】

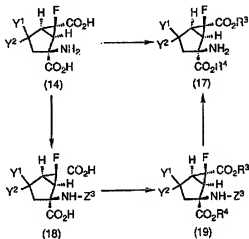


式(15)のラセミ体は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(15)は、一般的な塩基性条件下又は酸性条件下のエステル加水分解条件によりエステルを加水分解してカルボン酸(16)とした後、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-

2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩にすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。

【0036】

【化18】



上記反応式に示されるように、本発明化合物である、光学活性性、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸(14)は、R³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化するが、若しくは、アミノ基をZ³で示される保護基で保護して式(18)の化合物とした後にR³-X'又はR⁴-X'で示されるアルキルハライド、もしくはR³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化して式(19)で示される化合物に変換し、ついでアミノ基の保護基Z³を除去することによって、式(17)で示される、本発明化合物である光学活性性、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸のエステル体に誘導される。

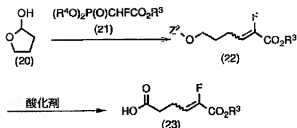
【0037】ここで、アミノ基の保護、エステル化及びアミノ基の脱保護は一般的方法(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WITS著 参照)で実施することができる。

【0038】式(17)の化合物がラセミ体である場合は、酸性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができ、式(18)の化合物がラセミ体の場合は塩基性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができる。

【0039】ここで、酸性キラル分割剤としては、例えば(+)又は(-)-ジ-*p*-トルオールイル酒石酸、(+)又は(-)-ジベンゾイル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-マンデル酸、(+)又は(-)-しょうのう酸、又は(+)又は(-)-しょうのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を使用することが可能であり、塩基性分割剤としては、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類を使用することができる。

【0040】

【化19】



ところで、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は式(23)で示されるZ体とE体の混合物は、アブチラクトール(20)にホスホノ酢酸誘導体(21)を反応させて式(22)の化合物とし、更に、水酸基を直接又は水酸基を保護した後にカルボン酸に酸化することによって得ることができる。

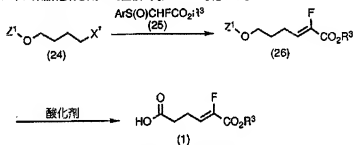
【0041】ここで、水酸基の保護は、一般的な水酸基の保護方法(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照)で実施することができる。また、酸化の具体的な形態として、例えば、Jones酸化、ビリジニウムジクロメート(PDC)などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガ系酸化剤を用いた直接的な

カルボン酸への酸化、あるいは例えばSwern酸化などのジメチルスルホキシド酸化などにより、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウムなどによりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, D C, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照)を挙げることができる。

【0042】また、Z¹が例えばトープチルジメチルシリル基やトープチルジフェニルシリル基等である場合の化合物(22)は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によりZ体とE体の2つの異性体を分離することができる。

【0043】

【化20】



また、上記反応式に示すように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)は、式(24)で示されるハライド体(1)にスルホキシド誘導体(25)を反応させて式(26)の化合物とした後、水酸基の保護基Z¹を脱保護した後又は水酸基を保護したまま、酸化することによっても得ることができる。

【0044】ここで、保護基Z¹の脱保護は、一般的な方法(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照)で実施することができる。また、酸化の具体的な形態としては、例えばJones酸化、ビリジニウムジクロメート(PDC)などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガ系酸化剤を用いた直接的なカルボン酸への酸化、あるいは例えばSwern酸化などのジメチルスルホキシド酸化等により、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウム等によりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化を挙げることができる。

【0045】本発明化合物は1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬

的製剤とすることができる。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、糖乳、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ゲル酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などが含まれる。

【0046】本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬品、特にグルーブ2メタボロピックグルタミン酸受容体作用薬、或いは、精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤として調製することができる。本発明の化合物は、

成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の具体的な種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

【0047】

【実施例】以下、実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。ただし、それによって本発明がこれらの例のみに限定されるものではない。

【0048】実施例1

(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボキシレート

の合成
【0049】(1) 窒素気流下、ジエチルホスホノフルオロ酢酸エチル18.9gのテトラヒドロフラン75ml溶液に、氷冷下、1.00Mナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液78.0mlを40分間かけて滴下し、更に45分間撹拌した。この反応溶液に、予め調整したアブチラクトールの溶液(窒素気流下、-78℃にて、アブチラクトン6.1gのテトラヒドロフラン75ml溶液に1.01M水素化ジソブチルアルミニウムのトルエン溶液7.03mlを1.5時間かけて滴下し、この温度のまま、更に1.5時間撹拌した。)を30分間かけて滴下し、滴下終了後、水浴を外した。反応液を室温にて2時間、更に30℃にて3時間撹拌後、6規定塩酸120mlにてクエンチした。反応液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサ-2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノートをZ体とE体の約1:3の混合物として、7.9g得た。得られた化合物のプロトンNMRのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.34(3H×1/4, t, J=7.1Hz), 1.36(3H×3/4, t, J=7.1Hz), 1.73(2H, quint., J=6.6Hz), 2.01(1H, br. s), 2.30-2.41(2H×1/4, m), 2.56-2.68(2H×3/4, m), 3.63-3.73(2H, m), 4.30(2H×1/4, q, J=7.1Hz), 4.32(2H×3/4, q, J=7.1Hz), 5.94(1H×3/4, dt, J=21.3, 8.7Hz), 6.16(1H×1/4, dt, J=33.2, 8.1Hz)

【0050】(2) エチル 2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートのZ体とE体の約1:3の混合物7.8gとトープチルジフェニルシロロラン14.6gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、氷冷下、イミダゾール4.5gを加えた。反応液を室温まで昇温後、酢酸エチルにて希釈した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄

し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：MSG D-40-60A(洞海化学社製)、展開溶媒：ヘキサ-2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートをZ体とE体の約1:3の混合物として、7.9g得た。得られた化合物のプロトンNMRのデータを示す。

【0051】エチル 2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートのプロトンNMRとマスマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.05(9H, s), 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.61-1.76(2H, m), 2.31-2.43(2H, m), 3.68(2H, t, J=6.2Hz), 4.27(2H, q, J=7.1Hz), 6.14(1H, d, J=33.4, 7.8Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.62-7.70(4H, m)

MS(CI)(Pos)m/e: 415(M⁺+1), 357(M⁺-7), 337(M⁺-77, 100%)

【0052】エチル 2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートのプロトンNMRとマスマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.05(9H, s), 1.32(3H, t, J=7.1Hz), 1.61-1.77(2H, m), 2.56-2.69(2H, m), 3.69(2H, t, J=6.2Hz), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 5.92(1H, d, J=21.8, 8.1Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.62-7.70(4H, m)

MS(CI)(Pos)m/e: 415(M⁺+1), 357(M⁺-7), 337(M⁺-77, 100%)

【0053】(3) エチル 2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートのZ体とE体の約1:3の混合物7.9gをアセトン12mlに溶解し、氷冷下、8規定Jones試薬9mlを加えた。反応液を室温にて2.5時間撹拌後、氷冷下、反応液に2-プロパノールを加えて過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を併せて水2回及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサ-2-フルオロ-6-ヒドロキシー-2-ヘキセノエートをZ体とE体の約1:3の混合物として、7.9g得た。得られた化合物のプロトンNMRとマスマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.46-2.60(4H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 6.03-6.27(1H, m)

MS(CI)(Pos)m/e: 191(M⁺+1, 100%)

【0054】同様にして、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(E)-ペンテノエートを得た。プロトン

NMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.78-2.90(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz), 5.98(1H, dt, J=20.5, 8.2Hz) MS(CI)(P_{os})m/e: 191(M⁺+1), 173(M⁺-17, 100%)

【0055】(4) エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ペンテノエート 920mg とオキサリルクロライド 1.3ml をヘキサンで3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、真空ポンプにて乾燥した。得られた残液に、氷冷下、過剰量のジエタノールのエーテル溶液を滴下後、室温にて1時間撹拌した。反応液を濾過し、母液を減圧下濃縮した。得られた残液をベンゼン10ml に溶解し、ビス(N-メチルピリジリウムジイミダート)銅(II) 40mg のベンゼン120ml 溶液に、加熱還流下、30分かけて滴下した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: ワコゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン/アセトン=9:1)にて精製し、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 263mg を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz) MS(IonSpray)(P_{os})m/e: 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

【0056】同様に、(1RS, 5RS, 6SR)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.80(6H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz) MS(IonSpray)(P_{os})m/e: 187(M⁺+1, 100%)

【0057】実施例2

(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0058】(1) 60%水素化ナトリウム(油性) 3.7g をN,N-ジメチルホルムアミド85ml に懸濁し、氷冷下、これにフェニルメチルフルオロ酢酸エチル 19.6g のN,N-ジメチルホルムアミド35ml 溶液を30分間かけて滴下した。滴下終了後、氷冷のまま30分間撹拌し、ついで室温にて30分間撹拌した。氷冷下、1-ブromo-4-テトラヒドロピラニルオキシブタン20.2g を一度に加えた後、室温にて4時間、95-110℃にて1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水中に注ぎ、10%ヘキサン-酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水

液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮した。残液をクロマトグラフィー(シリカゲル: ワコゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=15:1)ついで(シリカゲル: MSG D-40-60A (洞海化学社製)、展開溶媒: ヘキサン/アセトン=20:1)にて精製し、エチル 2-フルオロ-6-テトラヒドロピラニルオキシ-2(Z)-ヘキセノエート 7.4g を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.90(8H, m), 2.30-2.41(2H, m), 3.33-3.57(2H, m), 3.72-3.90(2H, m), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 4.57-4.60(1H, m), 6.17(1H, dt, J=33.3, 7.8Hz) MS(CI)(P_{os})m/e: 261(M⁺+1), 85(M⁺-175, 100%)

【0059】(2) 実施例1の(3)と同様に、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ペンテノエート 4.7g を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.46-2.60(4H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 6.03-6.27(1H, m) MS(CI)(P_{os})m/e: 191(M⁺+1, 100%)

【0060】(3) 実施例1の(4)と同様に、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.8g を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz) MS(IonSpray)(P_{os})m/e: 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

【0061】実施例3

(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0062】実施例1の(4)と同様に得た。(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 919mg をCHIRALPAK AD(ダイセル化学工業、2.0X25cm, Eluent: n-ヘキサン/2-プロパノール=3:1, Flow Rate: 5.0ml/min, Temp.: 室温, Detect: UV210nm)を用いたHPLCにより分割し、(+)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 423mg 及び(-)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキシソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 405mg を得た。

【0063】(+)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)

MS (IonSpray) (Pos) m/e: 187 (M⁺+1), 204 (M⁺+18), 209 (M⁺+23, 100%)

t_R=5.65 min (CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0mL/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

[α]_D²⁵=+27.98 (c=0.13 CHCl₃)

【0064】(-)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)

MS (IonSpray) (Pos) m/e: 187 (M⁺+1), 204 (M⁺+18), 209 (M⁺+23, 100%)

t_R=9.13 min (CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0mL/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

[α]_D²⁵=-30.33 (c=0.16 CHCl₃)

【0065】実施例4

(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の合成

【0066】(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.56mg をエタノール 2.5ml に溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.4ml を滴下し、この温度のまま 10分間攪拌した。反応液を 1規定塩酸にて酸性 (pH 1) とした後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。水層を酢酸エチルにて 2回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を分別後、伊液を減圧下濃縮した。得られた残液を水-エタノール (1:1) の混合溶液 2ml に溶解し、炭酸アンモニウム 4.95mg とシアン化カリウム 2.77mg を加え 5℃で 8.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液を中和した。イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad), 展開溶媒:水) で精製し、(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 3.20mg を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.49-1.70(1H, m), 1.93-2.40(5H, m), 8.08(1H, s), 10.71(1H, s)

MS (CI) (Pos) m/e: 229 (M⁺+1, 100%)

【0067】同様に下記記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80-2.38(5H, m), 7.34(1H, s), 10.74(1H, s)

MS (CI) (Pos) m/e: 229 (M⁺+1, 100%)

【0068】(+)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.49-1.70(1H, m), 1.93-2.40(5H, m), 8.08(1H, s), 10.71(1H, s)

MS (CI) (Pos) m/e: 229 (M⁺+1, 100%)

[α]_D²⁵, ⁵=+77.87 (c=0.43 1N NaOH)

【0069】(-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.49-1.70(1H, m), 1.93-2.40(5H, m), 8.08(1H, s), 10.71(1H, s)

MS (CI) (Pos) m/e: 229 (M⁺+1, 100%)

[α]_D²⁵, ⁵=-77.30 (c=0.41 1N NaOH)

【0070】実施例5

(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

【0071】(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-アミノ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 200mg を 60%硫酸 3.0ml 中、140℃にて 6日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad), 展開溶媒:水-50% THF/水-10% ピリジン/水) で精製し、(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を 61mg を得た。プロトンNMRとマスペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm): 2.15-2.28(1H, m), 2.57(1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94(4H, m)

MS (IonSpray) (Neg) m/e: 202 (M⁻-1, 100%)

【0072】同様に下記記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm): 2.36-2.54(2H, m), 2.58-2.87(4H, m)

MS (IonSpray) (Neg) m/e: 202 (M⁻-1, 100%)

【0073】(-)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm): 2.15-2.28 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J=13.5, 8.6 Hz), 2.67-2.94 (4H, m)

MS (IonSpray) (Mega) m/e: 202 (M⁺-1, 100%)
[α]_D²⁵ = -58.81 (c=0.14 H₂O)

【0074】(+)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm): 2.15-2.28 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J=13.5, 8.6 Hz), 2.67-2.94 (4H, m)

MS (IonSpray) (Mega) m/e: 202 (M⁺-1, 100%)
[α]_D²⁵ = +57.49 (c=0.16 H₂O)

【0075】実施例6

(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-6-カルボキシレートの合成

【0076】窒素雰囲気下、n-ブチルリチウム78 ml (1.61 Mヘキサン溶液)と1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラン20.3 gから調整したリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン230 ml中に、-78℃でテトラヒドロフラン230 mlに溶解した(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート19.5 gを滴下した。この温度で1時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン19.8 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、無機塩を分別し、母液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル240 mlに溶解し、酢酸パラジウム25.9 gを加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液をジエチルエーテル240 mlで希釈し、セライトを用いたシリウムを分別し、母液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1)にて精製し、(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート17.1 gを得た。プロトンNMRとマスペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.78 (1H, dt, J=6.5, 8.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J=2.9, 5.8 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.07 (1H, dd, J=0.6, 5.6 Hz), 7.42 (1H, ddd, J=0.6, 2.9, 5.6 Hz)
MS (CI) (Pos) m/e: 185 (M⁺-1, 100%)

【0077】実施例7

(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシ-6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0078】(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フル

オロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-6-カルボキシレート16.9 gをトルエン100 mlに溶解し、70%t-ブチルヒドロペルオキシド水溶液30.6 mlと10%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド/メタノール溶液11.5 mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=8:1~6:1)にて精製し、(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシ-6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート13.4 gを得た。プロトンNMRとマスペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.50 (1H, ddt, J=0.8, 2.4, 6.0 Hz), 3.19 (1H, dt, J=0.8, 6.0 Hz), 3.53 (1H, dt, J=0.8, 2.4 Hz), 4.02 (1H, tt, J=0.8, 2.4 Hz), 4.32 (2H, q, J=7.3 Hz)
MS (E I) (Pos) m/e: 99 (M⁺-101, 100%), 200 (M⁺)

【0079】実施例8

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

【0080】窒素雰囲気下、N-アセチル-L-システイン23.2 g、四ほう酸ナトリウム水和物54.3 g及びジフェニルジセレン20.7 gを脱気した水-エタノール(1:1)混合溶液450 mlに懸濁し、テトラヒドロフラン225 mlに溶解した(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシ-6-フルオロ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート9.5 gを加え、室温で一昼夜、38℃で12時間、85℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1~1:1)にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート3.9 gを得た。プロトンNMRとマスペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.05 (1H, d, J=5.1 Hz), 2.30 (1H, dd, J=3.5, 19.2 Hz), 2.63 (1H, dt, J=5.9, 19.2 Hz), 2.72 (1H, d, J=5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J=2.1, 5.9 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.76 (1H, t, J=5.1 Hz)

MS(EI)(Pos)m/e: 129(M⁺-73,100%), 202(M⁺)

【0081】実施例9

(1RS,4SR,5SR,6SR)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

【0082】(1RS,4SR,5SR,6SR)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.8g と 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.5g を N,N-ジメチルホルムアミド 14ml に溶解し、氷冷下、イミダゾール 1.0g を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:9) で抽出し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=15:1) にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6SR)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.8g を得た。プロトンNMRとマスマスペクトルデータを示す。¹H-NMR(CDC₃) δ(ppm): 0.1(3H,s), 0.13(3H,s), 0.90(9H,s), 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.21(1H,dd,J=4.0,19.1Hz), 2.57(1H,dt,J=5.6,19.1Hz), 2.60-2.72(4H,m), 4.31(2H,q,J=7.1Hz), 4.66(1H,d,J=5.6Hz)

MS(EI)(Pos)m/e: 259(M⁺-57,100%), 317(M⁺)

【0083】実施例10

(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

【0084】(1RS,4SR,5SR,6SR)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.7g と 1,2-エタンジチオール 1.2ml をクロロホルム 37ml に溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1) にて精製し、(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.2g を得た。プロトンNMRとマスマスペクトルデータを示す。

¹H-NMR(CDC₃) δ(ppm): 1.32(3H,t,J=7.1Hz), 2.07(1H,d,J=7.1Hz), 2.38-2.69(4H,m), 3.33-3.45(4H,m), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,dd,J=5.7,11Hz)

MS(EI)(Pos)m/e: 131(M⁺-147,100%), 278(M⁺)

【0085】実施例11

(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

【0086】(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.1g とジシクロヘキシルカルボジイミド 9.0g をジメチルスルホキシド 116ml に溶解し、ピリジン 1.2ml 及びトリフルオロ酢酸 0.6ml を順次滴下し、室温で一昼夜攪拌した。生じた尿素を分別し、酢酸エチルで洗浄後、母液を酢酸エチルで希釈し、水で三回及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を分別後、母液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1) にて精製し、(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.6g を得た。

¹H-NMR(CDC₃) δ(ppm): 1.35(3H,t,J=7.1Hz), 2.79(1H,d,J=6.3Hz), 2.86-3.08(2H,m), 3.18(1H,dd,J=1.9,6.3Hz), 3.38-3.53(4H,m), 4.31(2H,q,J=7.1Hz)

MS(EI)(Pos)m/e: 131(M⁺-145,100%), 276(M⁺)

【0087】実施例12

(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

【0088】(1) (1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 1.3g をエタノール 5.0ml に溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0ml を滴下し、この温度のまま 15 分間攪拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモニウム 1.1g とシアニ化カリウム 350mg を加え 37℃で 3 日間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液の pH を 1 に調整した後、エタノール 5ml を加え、この温度で 1 時間攪拌した。生じた結晶を分別し、エタノール-水 (2:1) 混合溶液で洗浄後、80℃で乾燥し (1RS,2SR,5RS,6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-

オ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 1.1 g を得た。プロトンNMRとマスマスペクトルデータを示す。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.37-2.50 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=1.9, 6.9\text{Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J=4.2, 15.4\text{Hz}$), 3.28-3.50 (4H, m), 8.10 (1H, s), 10.78 (1H, s) MS (E S) (Neg) m/e : 317 (M^+-1 , 100%)

【0089】(2) (1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 5.7 g と (R)-(+)-1-フェニルエチルアミン 2.6 g をジメチルホルムアミド 240 ml に溶解し 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 3.4 g と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド 塩酸塩 4.1 g を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。1 規定塩酸に反応溶液を加え、酢酸エチルで 4 回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル: MSG D-40-60A (洞海化学社製)、展開溶媒: クロロホルム-メタノール = 50:1) に付し、(1R*, 2S*, 5R*, 6S*)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの低極性ジアステレオマー (R f 値 0.74 (TLC: シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク製)、展開溶媒: クロロホルム-メタノール = 9:1)) 3.5 g と (1R*, 2S*, 5R*, 6S*)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの極性ジアステレオマー (R f 値 0.69 (TLC: シリカゲル 60 F₂₅₄ (メルク製)、展開溶媒: クロロホルム-メタノール = 9:1)) 3.5 g を得た。それぞれの化合物の融点及び比旋光度を示す。

【0090】低極性ジアステレオマー
m.p. 288-289°C

$[\alpha]_D^{25} = +62.5$ (c=0.21 MeOH)

【0091】極性ジアステレオマー
m.p. 315-316°C

$[\alpha]_D^{25} = +52.5$ (c=0.24 MeOH)

【0092】実施例 13

(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

【0093】(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 500 mg を 60%硫酸 (W/V%) 12 ml 中、145°Cにて4日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換

クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、H+型、展開溶媒: 水-50%THF/水-水-10%ピリジン/水) で精製後、得られた結晶をテトラヒドロフラン-水混合溶液で洗浄し、(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸を 41 mg 得た。プロトンNMRとマスマスペクトルのデータを示す。

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

MS (E S) (Neg) m/e : 216 (M^+-1)

【0094】同様に、(1R*, 2S*, 5R*, 6S*)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの低極性ジアステレオマー及び極性ジアステレオマーより下記化合物を得た。それぞれの化合物の物性データを示す。

【0095】(-)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸
m.p. 175°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

MS (E S) (Neg) m/e : 216 (M^+-1)

$[\alpha]_D^{25} = -97.01$ (c=0.16 H₂O)

【0096】(+)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸
m.p. 175°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (TFA-d) δ (ppm): 3.16 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=4.6, 19.5\text{Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)

MS (E S) (Neg) m/e : 216 (M^+-1)

$[\alpha]_D^{25} = +99.84$ (c=0.13 H₂O)

【0097】実施例 14

(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-アミノ-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

【0098】(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-スビロ-5'-ヒダントイン-4, 4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 120 mg を 2 規定水酸化ナトリウム 1.4 ml 中、1.5 日間加熱還流した。反応溶液を放冷した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、H+型、展開溶媒: 水-50%THF/水-水-10%ピリジン/水) で精製し、(1RS, 2SR, 5SR, 6SR)-2-アミ

ノ-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロピシクロ
[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を75 mg
得た。物性データを示す。

m.p. 230°C (分解)

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm): 3.07 (1H, dd, J=5.5, 16.1 Hz), 3.16 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.25 (1H, dd, J=2.7, 7.1 Hz), 3.38-3.51 (5H, m)

MS (E/S) (Nega) m/e: 292 (M⁺-1, 100%)

【0099】実施例15

(1RS, 2SR, 4SR, 5SR, 6SR)エチル 2-ス
ピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロ
キシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレ
ートの合成

【0100】(1RS, 4SR, 5SR, 6SR)エチル
6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソピシクロ
[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート1.3 gを
エタノール3.7 mlに溶解し、氷冷下、1規定水酸化
ナトリウム水溶液3.7 mlを滴下し、この温度のまま
15分間攪拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモ
ニウム860 mgとシアン化カリウム260 mgを加え

37°Cで3日間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸
を加えて反応液のpHを1に調整した。この溶液を、イ
オン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イ
オン交換樹脂 (Bio-Rad), H⁺型、展開溶媒:
水) に付し粗の(1RS, 2SR, 4SR, 5SR, 6SR)
-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-
ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボ
ン酸450 mgを得た。この(1RS, 2SR, 4SR, 5
SR, 6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フル
オロ-4-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン
-6-カルボン酸450 mg、エタノール90 mg及び
4-ジメチルアミノピリジン20 mgをジメチルホルム
アミド3.9 mlに溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチル
アミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩3
80 mgを加え、一昼夜攪拌した。反応液を1規定塩酸
に注ぎ、クロマトホルムで6回抽出し、有機層を併せて無
水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を
減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ
カゲル: MSG D75-60A (洞海化学社製)、展
開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=50:1) にて精製
し、(1RS, 2SR, 4SR, 5SR, 6SR)エチル 2-
スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒ
ドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシ
レート198 mgを得た。プロトンNMRとマスマスペク
トルデータを示す。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2),
1.90-2.08 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 2.45 (1
H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.33 (1H, dd,
J=5.6, 8.8 Hz), 4.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 1
1.00 (1H, s)

MS (E/S) (Nega) m/e: 271 (M⁺-1, 100%)

【0101】実施例16

(1RS, 2SR, 4SR, 5SR, 6SR)-2-アミノ
-6-フルオロ-4-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘ
キサン-2,6-ジカルボン酸の合成

【0102】(1RS, 2SR, 4SR, 5SR, 6SR)エ
チル 2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-
4-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カル
ボキシレート140 mgを60%硫酸 (W/V%) 4 ml
中、145°Cにて2.5日間攪拌した。反応溶液を氷
冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、
イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽
イオン交換樹脂 (Bio-Rad), H⁺型、展開溶
媒: 水-50% THF/水-水-10% ピリジン/水)
で精製後、得られた結晶をアセトン-ヘキサノール
混合溶液で洗浄し、(1RS, 2SR, 4SR, 5SR,
6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシ
ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を
17 mg得た。物性データを示す。

m.p. 220°C (分解)

¹H-NMR (pyridine-d₅/D₂O=1/1) δ (ppm): 2.56-2.
75 (3H, m), 2.92 (1H, dd, J=1.2, 6.9), 4.56 (1H, d, J=5.4
Hz)

MS (E/S) (Nega) m/e: 218 (M⁺-1, 100%)

【0103】試験例1 被験薬cAMP蓄積に及ぼす効
果】

代謝型グルタメート受容体 mGluR2 2安定発現CH
O細胞を、10%透析馬胎児血清含有ダルベッコ改良イ
ーグル培地 [1% Proline, 50 units/ml Penicillin,
500 µg/ml Streptomycin, 2 mM L-Glutamin
e (用時添加)] を用いて1.26 × 10⁴ cells/well
/0.32 cm²/150 µlの割合で96穴プレートに
播種し、37°C、5% CO₂下で2日間培養を行った。そ
の後、L-Glutamine free培地に交換し、4時間後に上清
を吸引除去し、150 µl PBS(+) - IBMX (1
0 mM PBS(-), 1 mM MgCl₂, 1 mM Ca
Cl₂, 1 mM IBMX) を添加して、20分間、37
°C、5% CO₂存在下でインキュベーションを行っ
た。再び上清を吸引除去し、60 µl 10⁻⁵ M For
skolin, 10⁻¹⁰ ~ 10⁻⁴ Mの被験体を含有したP
BS(+) - IBMXを添加して15分間、37°Cで5%
CO₂存在下インキュベーションを行い、Forskolin刺激
cAMP蓄積量に対するアゴニストの抑制効果の検討を
行った (コントロールは、Forskolinと化合物無添加の
条件とした)。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (199
2))。100 µlの氷冷エタノールを添加して反応停
止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エボドレ
ーターで常温乾燥し、-20°Cで保存した。乾燥したサ
ンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いて
cAMP量を定量した。各cAMP量からコントロール

の値を差引いた。10-5 M Forskolin で刺激を行ったときの cAMP 蓄積を 50% 抑制する被検薬の濃度を

ED50 値を求めた。結果を表 1 に示す。
【表 1】

	ED ₅₀ (nM)
Comp. 1	34.24
Comp. 2	16.63
Comp. 3	1.26
Comp. 4	0.66
Comp. 5	19.61
LY354740	18.74
Glutamate	8770
DCGIV	98.28
(1S,3R)-ACPD	1500
L-CCG-I	121.04

Comp. 1: (1RS,2SR,5RS,6RS)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
Comp. 2: (-)-(1R*,2S*,5R*,6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
Comp. 3: (1RS,2SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
Comp. 4: (+)-(1R*,2S*,5S*,6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸
Comp. 5: (1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 LY354740: (+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

DCGIV: (2S,1'R,2'R,3'R)-2-(2',3'-ジカルボキシシクロプロピル)グリシン
(1S,3R)ACPD: (1S,3R)-1-アミノシクロペンタン-1,3-ジカルボン酸
L-CCG-I: (2S,1'S,2'S)-2-(カルボキシシクロプロピル)グリシン
【0104】

【発明の効果】本発明の6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体は医薬として有用であり、特にメタボトロピックグルタミン酸受容体の作動薬として有用である。したがって、本発明は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に使用することができる。

フロントページの続き

- (72)発明者 坂上 一成
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内
(72)発明者 富沢 一雪
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C023 NA08

4C086 BB04 MA01 NA14 ZA02 ZA05

ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

ZA21 ZA22 ZA23 ZA36 ZA94

ZC39

4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 JA22

JA31 MA01 NA14 ZA02 ZA05

ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

ZA21 ZA22 ZA23 ZA36 ZA94

ZC39

4H006 AA01 AA03 AB21 BJ30 BM20

BM71 BS20 BT22 BU44